

Studi preclinici su piante medicinali utilizzate nel trattamento delle patologie prostatiche

Annabella Vitalone, Olta Allkanjari

Dipartimento di Farmacologia e Fisiologia V^o Erspamer^o – Sapienza, Università di Roma.

Riassunto

La fitoterapia viene spesso impiegata nel trattamento e prevenzione di patologie prostatiche di grado lieve-moderato.

L'eziopatogenesi delle prostatiti, dell'iperplasia e dell'ipertrofia prostatica benigna (IPB) può essere complessa e l'intervento è spesso multi-target. Scopo del presente elaborato è stato quello di analizzare i meccanismi d'azione delle piante medicinali più comunemente utilizzate.

Le proprietà farmacologiche, esplicate a livello delle vie urinarie, più ricorrenti sono: anti-androgenica, anti-estrogenica, anti-proliferativa, antiossidante ed antinfiammatoria.

Le piante maggiormente studiate ed utilizzate sono: *Serenoa repens*, *Pygeum africanum* ed *Urtica dioica*.

I fitocostituenti più spesso riscontrati in suddette piante e farmacologicamente attivi sono fitosteroli ed acidi grassi; spesso tuttavia si utilizza il fitocomplesso (piante intere o loro estratti totali) e non le sostanze isolate. La *Serenoa*, in preclinica, è responsabile di numerosi meccanismi di azione: inibizione del legame del diidrotestosterone (DHT) ai recettori presenti nel citosol delle cellule prostatiche, della 5 α -riduttasi (entrambe le isoforme), delle ciclossigenasi (COX) e 5-lipossigenasi (LOX); induce apoptosi delle cellule epiteliali prostatiche; presenta attività antiestrogenica; effetto spasmolitico per blocco dei canali del calcio ed antagonismo α -adrenergico. I meccanismi che accomunano invece il pruno e l'ortica sono ascrivibili alla presenza di β -sitosterolo e consistono nell'inibizione della 5 α -riduttasi, della proliferazione cellulare prostatica, blocco del ciclo cellulare nella fase G2 ed induzione dell'apoptosi delle cellule prostatiche tumo-

rali. Inoltre, nel *pygeum* l'atranorina e l'acido atrarico inibiscono la traslocazione nucleare del recettore degli androgeni, l'espressione del PSA endogeno, la proliferazione di fibroblasti in cellule prostatiche umane. A lignani, lectine e polisaccaridi contenuti nell'estratto di ortica, sembra riconducibile l'inibizione del legame degli ormoni sessuali alla sex hormone binding globulin, l'attività anti-proliferativa ed antinfiammatoria.

Altre piante risultano promettenti, come *Cucurbita pepo*, *Epilobium* spp, *Lycopersum esculentum*, *Secale cereale*, *Roystonea regia* e *Vaccinium macrocarpon*; presentano proprietà antiinfiammatorie e anti-androgeniche. In particolare, l'estratto del frutto di pomodoro (in cui sono contenuti licopene, polifenoli, ecc.) down-regola la 5 α -riduttasi ed inibisce le COX. Le proprietà inibitorie nei confronti della 5 α -riduttasi emergono anche per *Roystonea regia*, probabilmente riconducibili agli acidi grassi. Inoltre, proprietà antiproliferative, antimicrobiche, antiossidanti e radical scavenger, per gli estratti di *epilobio*, *pomodoro*, *polline di Secale cereale* e *Roystonea regia* sembrano incoraggianti, ma devono ancora essere confermate in vivo. Il mirtillo rosso americano inibisce l'aromatasi ed è utile nelle infezioni delle vie urinarie, grazie all'acidificazione delle urine e all'inibizione dell'aderenza batterica alle cellule uroepiteliali. Altre piante e/o sostanze specifiche presentano ancora limitate evidenze scientifiche.

PAROLE CHIAVE: *Serenoa*; sitosterolo; *Pygeum*; *Urtica*; effetto antiproliferativo; 5 α -riduttasi; prostata.

INTRODUZIONE

Il settore della fitoterapia offre numerose opzioni di prevenzione e/o trattamento delle patologie prostatiche. L'evidence based phytotherapy delle diverse piante medicinali è ottenuta da studi preclinici e clinici ed è certamente diversa a seconda del prodotto a cui si fa riferimento: più evidente per i fitoterapici (farmaci a base di piante, autorizzati dall'Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA), seguiti dai medicinali vegetali di uso consolidato (farmaci a base di piante, registrati presso l'European Medicines Agency - EMA) e dai medicinali vegetali di uso tradizionale (farmaci registrati sulla base di una tradizione di impiego di trenta anni, di cui almeno 15 all'interno della comunità europea).

Per altri prodotti (integratori alimentari, nutraceutici e prodotti erboristici notificati presso il Ministero della Salute) il riscontro scientifico è variabile a seconda dei casi. Scopo di questo capitolo è quello di descrivere le basi farmacologiche, laddove presenti, di preparati vegetali

impiegati o impiegabili nelle patologie prostatiche, partendo dal principio secondo cui il target molecolare delle piante medicinali è rivolto all'eziopatogenesi delle patologie a cui si fa riferimento (iperplasia prostatica benigna, prostatite). Le proprietà comuni a molte delle piante trattate saranno, pertanto, basate su attività anti-androgena, anti-estrogena, anti-proliferativa, antinfiammatoria e disinfettante urinaria. Le piante medicinali più utilizzate nell'Iperplasia Prostatica Benigna (IPB) e nella prostatite sono riportate in ordine alfabetico e la loro attività biologica, laddove presente, per essere riproducibile deve fare riferimento a prodotti di qualità.

Cucurbita pepo

La composizione chimica dei semi di zucca è caratterizzata dalla presenza di α -tocoferolo, proteine, carboidrati, acidi grassi, cucurbitine e fitosteroli (sitosterolo, stigmasterolo, etc.). Questi ultimi avendo una struttura chimica

simile al diidrotestosterone (DHT), potrebbero inibire (*in vitro*) in modo competitivo il suo legame recettoriale, esplicando così attività antiandrogenica con riduzione della crescita della ghiandola prostatica. Tale effetto, insieme ad un'azione tonica della vescica e rilassante dello sfintere del collo vescicale, è stato confermato anche da studi su modelli animali di IPB testosterone-indotta, dopo somministrazione dei semi di zucca (1, 2).

Epilobio Spp.

E. angustifolium e *E. parviflorum* (estratti idroalcolici di parti aeree) sono le specie più utilizzate nel trattamento delle patologie prostatiche. La composizione fitochimica vede la ricorrente presenza di acidi grassi (caproico, linoleico, linolenico, ecc.), acidi aromatici (ellagico, gallico, ecc.), steroli (campestrolo, β -sitosterolo, ecc.), flavonoidi (guaiaverina, quercetina, ecc.), ellagitannini (enoteina A e B, ecc.).

Le attività riscontrate da studi sperimentali *in vitro* sono: analgesiche, antiproliferative (ascrivibili ad un effetto citotossico e ad un'interferenza nella progressione del ciclo cellulare dalla fase G_0 a G_1), antinfiammatorie (inibizione della LOX e delle COX), immunomodulanti (induzione dell'endopeptidasi neutra, aumento della risposta immunitaria mediata dall'attivazione di macrofagi), antiandrogeniche (inibizione dell'aromatasi e della 5α -riduttasi), antimicrobiche (effetto prevalentemente battericida ad ampio spettro), antiossidanti, radical-scavenger (inibizione della perossidazione lipidica di membrana) ed inibizione di diversi enzimi (ialuronidasi, mieloperoxidasi). Solo alcune delle attività riscontrate *in vitro*, trovano riscontro in modelli sperimentali animali. Ad esempio, l'attività antinfiammatoria è stata confermata in modelli di edema carragenina-indotto, dovuta all'inibizione della sintesi di prostaglandine proinfiammatorie. L'attività antiandrogenica è stata confermata nell'animale da esperimento (per l'estratto acquoso di *E. angustifolium*) dalla riduzione dell'adenoma prostatico e diminuzione del peso delle vescicole seminali (3). La conferma *in vivo* è stata ottenuta anche per l'attività analgesica, soprattutto nel diminuire il dolore addominale. Tale attività presenta anche un buon margine di sicurezza negli animali trattati (4). Sebbene l'efficacia clinica non sia nota, gran parte degli effetti preclinici dell'*epilobio* sembrano dovuti al fitocomplesso, ma appaiono particolarmente riconducibili alla presenza di flavonoidi, acidi grassi ed enoteina B.

Hypoxis rooperii

Questa pianta erbacea è nota anche come patata africana; la parte di interesse biologico nelle patologie prostatiche è rappresentata dal tubero, contenente principalmente β -sitosterolo, polisaccaridi e lignani (e.g., ipossoside ed il suo glicone rooperolo) (5). Il meccanismo d'azione di questa pianta non è del tutto chiaro, così come una valutazione applicativa nell'IPB. Alcuni esperimenti *in vitro* hanno dimostrato proprietà anti-infiammatorie (riduzione della produzione di fattore di necrosi tumorale (TNF- α), interleuchine IL-1 e IL-6, cicloossigenasi COX-1 e 2) ed antibatteriche del rooperolo. Un'attività pro-apoptotica (aumento dell'attività della protein chinasi C- α , PKC- α , e dell'espressione del fattore di crescita trasformante beta nelle cellule stromali prostatiche), sembra attribuibile al β -sitosterolo) (2).

Lycopersicum esculentum

È più comunemente noto come pomodoro ed è uno dei principali alimenti della dieta mediterranea. Contiene numerosi fitocostituenti tra cui: elevate quantità di carotenoidi (licopene, fitoene, neurosporene, ecc.), glicolalcaloidi (α -tomatine, responsabili della tossicità delle parti verdi del pomodoro), salicilati, flavoni (apigenina, luteolina), composti polifenolici (kaempferolo, acido clorogenico, ecc.), minerali (potassio), enzimi (licopene ciclastasi, responsabile della ciclizzazione del lycopene e β -carotene) e vitamine (A, B, C, ecc.). Tra le varie sostanze riscontrate, un ruolo preminente sembra attribuibile al lycopene. Questo carotenoide lineare (riscontrato anche in albicocca, pesca, anguria, ecc.) presenta una catena di doppi legami in configurazione trans. La forma clinicamente utile, captata dai tessuti prostatici ipertrofici e cancerosi, è invece quella cis che viene spontaneamente prodotta ad opera dei processi di cottura, in olio, del pomodoro. Al pomodoro sono stati attribuiti numerosi effetti, potenzialmente utili nel controllo dell'adenoma prostatico tra cui quelli antiossidanti ed antiproliferativi della crescita cellulare prostatica, potenzialmente ascrivibili alla presenza di polifenoli. Un elevato consumo di pomodoro, relazionato ad un riscontro dei livelli di lycopene, sembra associato ad un aumento delle cellule prostatiche in apoptosi e ad un miglioramento delle concentrazioni di PSA (6). Anche il lycopene inibisce la proliferazione cellulare indotta da fattori di crescita, blocca la progressione del ciclo cellulare dalla fase G_0/G_1 alla fase S; tutti effetti che spiegherebbero l'inibizione dell'attività del gene codificante l'espressione del recettore degli androgeni (7) ed una potenziale correlazione inversa tra l'uso di pomodoro (e lycopene) e patologie prostatiche androgeno-dipendenti (8). Il lycopene, inoltre, ha proprietà anti-radicali, *down-regola* la 5α -riduttasi ed inibisce le COX. Alcuni studi indicano che estratti di pomodoro siano più efficaci del lycopene da solo ad inibire processi di iperproliferazione, ciò suggerisce che il lycopene non sia comunque l'unico composto attivo del frutto.

Pygeum africanum

È un albero la cui corteccia rosso-bruna contiene fitosteroli (β -sitosterolo, β -sitostenone, etc.), acidi grassi, acidi triterpenici pentaciclici, alcoli (n-docosanolo e suoi derivati), esteri dell'acido ferulico, atranorina e acido atrarico. Quest'ultimo (anche se non sembra sia l'unico responsabile) inibisce: il recettore degli androgeni, l'espressione del PSA, la proliferazione di fibroblasti, miofibroblasti e cellule prostatiche umane. Tale effetto, confermato da una riduzione del volume prostatico e delle attività minzionali anche *in vivo*, potrebbe essere dovuto alla sovra-espressione dei geni codificanti il fattore di crescita dei fibroblasti e ad una attività anti-androgenica, esercitata attraverso l'inibizione della traslocazione nucleare del recettore degli androgeni (9). *Pygeum africanum* presenta anche attività antiinfiammatoria, antiossidante e radical scavenger nei confronti dei danni ossidativi a carico della vescica. La sua azione antiflogistica sembra dipendere dall'inibizione della 5-LOX, dalla diminuzione della produzione di neutrofili e leucotrieni

e dalla sua capacità di ridurre l'espressione di TGF- β in queste cellule (10). Tali attività (riscontrate anche in modelli sperimentali di IPB) sono potenzialmente utili a limitare i fenomeni iperplastici a carico della prostata (11).

Roystonea regia

È chiamata "*palma reale*", in quanto più grande della *Serenoa repens*. Da ricerche condotte presso *Cuban National Center for Scientific Research*, l'estratto lipidico dei suoi frutti sembrerebbe un promettente trattamento dell'IPB (12). Tale estratto, denominato D-004, contiene una complessa miscela di acidi grassi liberi (30% oleico, 11% miristico, 10 % palmitico, ecc.), presenta spiccate proprietà antiossidanti a livello dei tessuti prostatici, inibisce competitivamente la 5 α -riduttasi e presenta effetto α -litico (probabilmente esercitato dall'acido laurico). Altri studi *in vivo* hanno dimostrato un miglioramento, dose dipendente (200-800 mg/kg), dell'IPB sperimentale indotta da testosterone (13). Questi effetti preclinici sono comunque inferiori a quelli ottenuti con la tamsulosina. Un'eventuale combinazione con quest'ultima sembra più utile della monoterapia, nel prevenire i cambiamenti urodinamici indotti sperimentalmente (2). I dati tossicologici riportano, attualmente, una scarsa tossicità della pianta. L'appartenenza alla stessa famiglia botanica della *Serenoa* (*Palmae*), la composizione fitochimica ed i meccanismi sopraesposti rendono l'impiego di *R. regia* nel trattamento delle patologie prostatiche molto promettente.

Secale cereale

Pianta conosciuta anche come *rye pollen*, utilizzata per il polline contenente numerose sostanze, molte delle quali ubiquitarie nel regno vegetale, tra cui: aminoacidi, carboidrati (fruttosio, glucosio), vitamine (A, C, E, D e vitamine del gruppo B), minerali (zinco, calcio, ecc.), fitosteroli (soprattutto β sitosterolo), ecc. A causa della complessa e variabile composizione del polline e dei suoi preparati, un meccanismo di azione specifico ed ovviamente un principio attivo eventualmente responsabile di effetti farmacologici univoci, non è stato ancora identificato. I meccanismi emersi da studi preclinici sono: aumento della contrazione muscolare della vescica, rilassamento della muscolatura liscia dell'uretra (14), diminuzione del volume prostatico riconducibile a una riduzione della proliferazione stromale ed un aumento di apoptosi delle cellule epiteliali tumorali prostatiche (15). Quest'ultima attività potrebbe essere attribuita ad un acido idrossamico ciclico, presente nella frazione solubile in acqua (16). In modelli animali anche l'estratto liposolubile di polline, sia da solo che associato a *Serenoa*, riduce significativamente le dimensioni della prostata iperplastica, interferendo col metabolismo degli androgeni (17).

Serenoa repens

Serenoa repens è una palma nana di cui viene impiegato il suo frutto contenente, come costituenti farmacologicamente attivi, fitosteroli (β -sitosterolo, campestrolo) ed acidi grassi (oleico, miristico, ecc.); per tale ragione le forme consigliate sono di tipo organico (estratto etanologico, esanico) e non acquoso (decotti, infusi).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità e l'EMA raccomandano l'impiego di estratti contenenti l'87-97% di acidi grassi ed una quantità di steroli superiore allo 0,2% (18). Tra i probabili meccanismi suggeriti da studi preclinici (e riconducibili alla presenza di suddetti composti), ricordiamo: l'inibizione del legame del DHT ai recettori prostatici (19), induzione dell'apoptosi delle cellule epiteliali prostatiche (per modulazione delle vie di trasduzione del segnale attivate dall'IGF1, inattivazione dei segnali di STAT-3, aumento dell'attività della caspasi-3, dell'espressione della proteina p53, ecc.) (20), l'inibizione di entrambe le isoforme della 5 α -riduttasi (21). La *serenoa* presenta anche attività antinfiammatoria, riscontrata nell'inibizione delle COX (COX-2 in particolare) e modulazione della sintesi di metaboliti proinfiammatori (22). Tale attività è stata confermata anche *in vivo* in modelli animali di IPB (23). L'effetto antiinfiammatorio presenta una duplice attività rivolta sia alle prostatiti, sia alla prevenzione dell'infiammazione provocata dallo stress ossidativo. Questa può, a sua volta, indurre iperplasia epiteliale mediante l'*up-regulation* di COX-2, 5-LOX, iNOS (ossido nitrico sintasi inducibile) e relativa produzione di citochine (23). Altri meccanismi potenzialmente utili nel sollievo dei segni e sintomi urodinamici (aumento della capacità vescicale, prolungamento del tempo minzionale) sono quello spasmolitico, esercitato dalla *Serenoa* a livello vescicale, per blocco dei canali del calcio, attivando lo scambiatore Na⁺/Ca²⁺ (24) e per antagonismo non competitivo a livello dei recettori α -adrenergici e attività antiestrogenica (2).

Molti degli effetti indotti dalla *serenoa* appaiono maggiori se essa viene associata ad altre piante e/o sostanze. L'inibizione della 5 α -riduttasi, ad esempio sembrerebbe maggiore se la *Serenoa* viene utilizzata in associazione ad astaxantina (carotenoide) (25); gli effetti anti-infiammatori, antiproliferativi, proapoptotici, antiossidanti e miorelassanti appaiono più potenti se *Serenoa* è associata a zafferano, pino rosso, pomodoro (licopene in particolare) e selenio (26, 27).

Urtica dioica

L'estratto etanologico delle radici di ortica contiene principalmente scopoletina e β -sitosterolo a cui è stata attribuita un'attività inibitoria della 5 α -riduttasi e della proliferazione cellulare prostatica (28). Tale attività, associata ad un'inibizione dell'aromatasi, è stata riscontrata anche per l'estratto metanologico (29). L'estratto diclorometanologico della radice è in grado di bloccare il ciclo cellulare nella fase G₂ ed indurre apoptosi (per aumento dell'espressione di mRNA delle caspasi 3 e 9 e diminuzione di Bcl-2) delle cellule prostatiche tumorali (30). L'estratto acquoso (ricco in lignani, lectine e polisaccaridi) inibisce il fattore di crescita epidermico, il legame degli ormoni sessuali (testosterone in particolare) alla *sex hormon bindin globulin* e la conseguente inibizione della crescita prostatica (31). I polisaccaridi, ottenuti dall'estratto acquoso, stimolano anche il rilascio di TNF- α , l'attività dei linfociti T e l'attivazione del complemento (32); ciò si traduce in effetti antinfiammatori potenzialmente utili al trattamento di IPB e prostatiti. L'attività antiproliferativa ed antinfiammatoria è stata confermata anche da studi *in vivo* e viene esercitata attraverso l'inibi-

zione di COX e LOX; sembra migliore quando l'ortica viene associata alla serenoa (33).

Vaccinium macrocarpon

Le piante precedentemente menzionate trovano una qualche utilità anche nel trattamento della prostatite. La pianta che però presenta un tropismo più specificatamente rivolto a tali patologie è il mirtillo rosso americano (*cranberry*). I frutti di questa pianta contengono acqua, acido ascorbico, proantocianidine; flavonoidi, carboidrati ed acidi organici. Il meccanismo di azione vede coinvolti i flavonoidi, che esercitano effetti antiossidanti, inibiscono l'aromatasi con conseguenti effetti antiproliferativi (blocco del ciclo cellulare in fase G₁, induzione di morte cellulare attraverso necrosi, apoptosi, autofagia) (34). Altro meccanismo che rende il mirtillo rosso americano potenzialmente utile in caso di prostatite e nella prevenzione (in cui è più attivo) e trattamento delle infezioni del tratto urinario, è basato sull'acidificazione delle urine e sull'inibizione dell'aderenza batterica (e.g., *Escherichia coli*) alle cellule uroepiteliali, esercitata in particolare da proantocianidina A e fruttosio (35). Il fitocomplesso sembra contenere anche componenti che possono regolare l'espressione dei geni che rispondono agli androgeni.

Altre piante medicinali o sostanze specificatamente derivate da esse

Esistono anche altre piante medicinali le cui evidenze scientifiche, pur essendo ancora limitate, appaiono promettenti; di seguito ne vengono menzionate alcune.

1. L'estratto etanolic delle foglie di uva ursina (*Arctostaphylos uva-ursi*, tra i cui componenti spicca l'arbutina, glicoside fenolico) inibisce la produzione di citochine pro-infiammatorie (IL-1 β , TNF- α , ecc.) e la traslocazione nucleare del NF-kB. Tale azione è potenzialmente utilizzabile nelle infezioni delle vie urinarie che possono sfociare in prostatite cronica (36).
2. Il bulbo dell'aglio (*Allium sativum*) sembra inibire, *in vitro*, la proliferazione di cellule prostatiche (blocco del ciclo cellulare, induzione dell'apoptosi) e ridurre le proteine infiammatorie, iNOS e COX-2 (37). L'aglio (così come equiseto, echinacea, altea, ecc.) presenta anche buone proprietà antimicrobiche inibendo la crescita batterica (*Escherichia coli*) e migliorando l'infiammazione prostatica in animali con prostatite batterica cronica (38).
3. L'estratto in diclorometano dei semi di *Telfairia occidentalis*, *in vitro*, svolge un'ottima attività antiossidante, mentre l'estratto idro-etanolic delle foglie, *in vivo*, presenta attività antiinfiammatoria, correlata all'inibizione del rilascio di prostaglandine (39).
4. *Abacopteris penangiana*, in modelli sperimentali di IPB e di prostatite non-batterica (nel ratto), diminuisce i livelli di DHT, VEGF, EGF, KGF e l'attività della 5 α -riduttasi. Tali effetti così come quelli antinfiammatori (diminuzione dell'espressione di NF-kB, COX-2, iNOS, NO, ecc. nei tessuti prostatici) e quelli più propriamente antiossidanti (aumento dell'attività della SOD, glutazione perossidasi e catalasi) sembrano dovuti alla componente flavanolglicosidica della pianta (40).

In altri casi, sostanze specifiche (β -sitosterolo, picnogenolo ecc.) sembrano più interessanti dei fitocomplessi da cui derivano (*Pinus pinaster*, ecc.). Alcuni esempi vengono riportati di seguito.

1. Una sostanza ubiquitaria nelle piante precedentemente trattate è il β -sitosterolo, che può rappresentare un composto ad alto potenziale antitumorale per le sue azioni antiproliferative, pro-apoptotiche, antiinfiammatorie e di blocco del ciclo cellulare, riscontrate *in vitro* (41). Tale fitosterolo induce l'espressione del TGF- β , interferisce con l'attività della PKC- α nello stroma prostatico umano (42).
2. I frutti di fico d'India (*Opuntia ficus indica*), in modelli *in vitro* di simulazione molecolare dinamica, hanno dimostrato di esercitare attività anti-infiammatoria, anti-proliferativa e neuromodulatrice, importanti nel trattamento del cancro alla prostata. Tale effetti sembrano ascrivibili alla presenza della indicaxantina (pigmento betainico bioattivo) (43).
3. Il picnogenolo, prodotto standardizzato ricco in polifenoli estratto dalla corteccia di *Pinus pinaster* (pino marittimo francese), previene l'IPB testosterone-indotta in modelli sperimentali di ratto, in cui riduce anche i livelli di DHT (44).

CONCLUSIONI

Esiste un'evidenza crescente che alcune piante medicinali siano di interesse scientifico crescente per la prevenzione o il trattamento di sintomi e segni correlati alle patologie prostatiche. Le piante medicinali precedentemente trattate sono generalmente commercializzate come estratti di varia natura, talvolta definibili come nutraceutici (nel senso più vasto del termine), o in alcuni casi considerabili quali alimenti funzionali. Le varie azioni farmacologiche non sono sempre chiare, ma sono generalmente riconducibili a fitosteroli, acidi grassi, flavonoidi, etc. La pluralità dei siti d'azione delle piante trattate (e delle sostanze da esse derivate) spiegherebbe il loro uso nel trattamento multi-target dell'IPB o della prostatite di grado lieve-moderato.

BIBLIOGRAFIA

1. Gossell-Williams M, Davis A, O'Connor N Inhibition of testosterone-induced hyperplasia of the prostate of sprague-dawley rats by pumpkin seed oil. *J Med Food*. 2006; 9:284-6.
2. Allkanjari O, Vitalone A What do we know about phytotherapy of benign prostatic hyperplasia? *Life Sci*. 2015; 126:42-56.
3. Vitalone A, Allkanjari O *Epilobium spp: Pharmacology and Phytochemistry*. *Phytother Res*. 2018; 32:1229-40.
4. Tita B, Abdel-Haq H, Vitalone A, Mazzanti G, & Saso I Analgesic properties of *Epilobium angustifolium*, evaluated by the hot plate test and the writhing test. *Il Farmaco*. 2001; 56:341-43.
5. Ncube B, Ndhlala AR, Okem A, Van Staden J Hypoxis (*Hypoxidaceae*) in African traditional medicine. *J Ethnopharmacol*. 2013; 150:818-27.
6. Salehi B, Sharifi-Rad R, Sharopov F, et al. Sharifi-Rad J Beneficial effects and potential risks of tomato consumption for human health: An overview. *Nutrition*. 2019; 62:201-8.
7. Zhang X, Wang Q, Neil B, Chen X. Effect of lycopene on androgen

- receptor and prostate-specific antigen velocity. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123:2231-6.
8. Applegate CC, Rowles JL 3rd, Erdman JW Jr. Can Lycopene impact the androgen axis in prostate cancer?: A systematic review of cell culture and animal studies. *Nutrients*. 2019; 11(3)pii: E633.
9. Larré S, Camparo P, Comperat E, Boulbès D, Haddoum M, Baulande S, Soularue P, Costa P, Cussenot O Biological effect of human serum collected before and after oral intake of *Pygeum africanum* on various benign prostate cell cultures. *Asian J Androl*. 2012; 14:499-504.
10. Paubert-Braquet M, Cave A, Hocquemiller R, et al. Effect of *Pygeum africanum* extract on A23187-stimulated production of lipoxygenase metabolites from human polymorphonuclear cells. *J Lipid Mediat Cell Signal*. 1994; 9:285-90.
11. Jena AK, Vasisht K, Sharma N, et al. Amelioration of testosterone induced benign prostatic hyperplasia by *Prunus* species. *J Ethnopharmacol*. 2016; 190:33-45.
12. Sosnowska J, Balslev H. American palm ethnomedicine: a meta-analysis. *J Ethnobiol Ethnomed*. 2009; 5:43.
13. Oyarzábal A, Pérez Y, Molina V, et al. D-004 ameliorates phenylephrine-induced urodynamic changes and increased prostate and bladder oxidative stress in rats. *Transl Androl Urol*. 2015; 4:391-7.
14. Kimura M, Kimura I, Nakase K, et al. Micturition activity of pollen extract: contractile effects on bladder and inhibitory effects on urethral smooth muscle of mouse and pig. *Planta Med*. 1986; 2:148-51.
15. Kamijo T, Sato S, Kitamura T. Effect of cernitin pollen-extract on experimental nonbacterial prostatitis in rats. *Prostate*. 2001; 49:122-31.
16. Roberts KP, Iyer RA, Prasad G, et al. Cyclic hydroxamic acid inhibitors of prostate cancer cell growth: selectivity and structure activity relationships. *Prostate*. 1998; 34:92-9.
17. Talpur N, Echard B, Bagchi D, et al. Comparison of Saw Palmetto (extract and whole berry) and Cernitin on prostate growth in rats. *Mol Cell Biochem*. 2003; 250:21-6.
18. EMA. European Union herbal monograph on *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, fructus. Disponibile presso: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-serenoa-repens-w-bartram-small-fructus_en.pdf. Accessibile al 7 maggio 2019.
19. Wadsworth TL, Worstell TR, Greenberg NM, Roselli CE. Effects of dietary saw palmetto on the prostate of transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model (TRAMP). *Prostate*. 2007; 67:661-73.
20. Vela-Navarrete R, Escribano-Burgos M, Farré AL, et al. *Serenoa repens* treatment modifies bax/bcl-2 index expression and caspase-3 activity in prostatic tissue from patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2005; 173:507-10.
21. Governa P, Giachetti D, Biagi M, et al. Hypothesis on *Serenoa repens* (Bartram) small extract inhibition of prostatic 5 α -reductase through an in silico approach on 5 β -reductase x-ray structure. *Peer J*. 2016; 4:e2698.
22. Sirab N, Robert G, Fasolo V, et al. Lipidosterolic extract of *Serenoa repens* modulates the expression of inflammation related-genes in benign prostatic hyperplasia epithelial and stromal cells. *Int J Mol Sci*. 2013; 14:14301-20.
23. Bernichtein S, Pigat N, Camparo P, et al. Anti-inflammatory properties of Lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) in a mouse model of prostate hyperplasia. *Prostate*. 2015; 75:706-22.
24. Gutiérrez M, Hidalgo A, Cantabrana B. Spasmolytic activity of a lipidic extract from *Sabal serrulata* fruits: further study of the mechanisms underlying this activity. *Planta Med*. 1996; 62:507-11.
25. Anderson ML. A preliminary investigation of the enzymatic inhibition of 5 α -reduction and growth of prostatic carcinoma cell line LNCap-FGC by natural astaxanthin and Saw Palmetto lipid extract in vitro. *J Herb Pharmacother*. 2005; 5:17-26.
26. Minutoli L, Altavilla D, Marini H, et al. Inhibitors of apoptosis proteins in experimental benign prostatic hyperplasia: effects of *Serenoa repens*, selenium and lycopene. *J Biomed Sci*. 2014; 21:19.
27. Chiavaroli A, Recinella L, Ferrante C, et al. *Crocus sativus*, *Serenoa repens* and *Pinus massoniana* extracts modulate inflammatory response in isolated rat prostate challenged with LPS. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017; 31:531-41.
28. Nahata A, Dixit VK. Ameliorative effects of stinging nettle (*Urtica dioica*) on testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia*. 2012; 44:396-409.
29. Konrad L, Müller HH, Lenz C, et al. Antiproliferative effect on human prostate cancer cells by a stinging nettle root (*Urtica dioica*) extract. *Planta Med*. 2000; 66:44-7.
30. Mohammadi A, Mansoori B, Aghapour M, Baradaran B. *Urtica dioica* dichloromethane extract induce apoptosis from intrinsic pathway on human prostate cancer cells (PC3). *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2016; 62:78-83.
31. Hryb DJ, Khan MS, Romas NA, Rosner W. The effect of extracts of the roots of the stinging nettle (*Urtica dioica*) on the interaction of SHBG with its receptor on human prostatic membranes. *Planta Med*. 1995; 61:31-2.
32. Wagner H, Willer F, Samtleben R, Boos G. Search for the anti-prostatic principle of stinging nettle (*Urtica dioica*) roots. *Phytomedicine*. 1994; 1:213-24.
33. Pigat N, Reyes-Gomez E, Boutillon F, et al. Combined *Sabal* and *Urtica* Extracts (WS® 1541) Exert Anti-proliferative and Anti-inflammatory Effects in a Mouse Model of Benign Prostate Hyperplasia. *Front Pharmacol*. 2019; 10:311.
34. Weh KM, Clarke J, Kresty LA. Cranberries and Cancer: An Update of Preclinical Studies Evaluating the Cancer Inhibitory Potential of Cranberry and Cranberry Derived Constituents. *Antioxidants (Basel)*. 2016; 5(3)pii: E27.
35. Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs*. 2009; 69:775-807.
36. Schink A, Neumann J, Leifke AL, et al. Screening of herbal extracts for TLR2- and TLR4-dependent anti-inflammatory effects. *PLoS One*. 2018; 13(10):e0203907.
37. Chung KS, Shin SJ, Lee NY, et al. Anti-Proliferation Effects of Garlic (*Allium sativum* L.) on the Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. *Phytother Res*. 2016; 30:1197-203.
38. Sohn DW, Han CH, Jung YS, et al. Anti-inflammatory and antimicrobial effects of garlic and synergistic effect between garlic and ciprofloxacin in a chronic bacterial prostatitis rat model. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34:215-19.
39. Akindele AJ, Oladimeji-Salami JA, Usuwah BA. Antinociceptive and Anti-Inflammatory Activities of *Telfairia occidentalis* Hydroethanolic Leaf Extract (Cucurbitaceae). *J Med Food*. 2015; 18:1157-63.
40. Wei H, Wu G, Shi D, et al. Total flavan glycoside from *Abacopteris penangiana* rhizomes and its acid hydrolysate: characterisation and anti-benign prostatic hyperplasia potential. *Food Chem*. 2012; 134:1959-66.
41. Bin Sayeed MS, Ameen SS. Beta-sitosterol: a promising but orphan nutraceutical to fight against cancer. *Nutr Cancer*. 2015; 67:1214-20.

42. Kassen A, Berges R, Senge T. Effect of beta-sitosterol on transforming growth factor-beta-1 expression and translocation protein kinase C alpha in human prostate stromal cells in vitro. *Eur Urol.* 2000; 37:735-41.
43. Tutone M, Virzi A, Almerico AM. Reverse screening on indicaxanthin from *Opuntia ficus-indica* as natural chemoactive and che-

mopreventive agent. *J Theor Biol.* 2018; 455:147-60.

44. Ko JW, Park SW, Shin NR, et al. Inhibitory effects of Pycnogenol®, a pine bark extract, in a rat model of testosterone propionate-induced benign prostatic hyperplasia. *Lab Anim Res.* 2018; 34:111-7.

BOLTA

Corrispondenza

Annabella Vitalone, MD
annabella.vitalone@uniroma1.it
Dipartimento di Farmacologia e Fisiologia V^o Erspamer – Sapienza,
Università di Roma